



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1006598A6

NUMERO DE DEPOT : 09300088

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 25 Octobre 1994

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 28 Janvier 1993 à 14H30 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : IOSA Daniel Jesus
Edison 194, Villa del Lago, VILLA CARLOS PAZ / CORDOBA(ARGENTINE)

représenté(e)(s) par : DE PALMENAER Roger, BUREAU VANDER HAEGHEN, Rue Colonel Bourg
108A,- B 1040 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 6 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : UTILISATION DE GANGLIOSIDES ET COMPOSITON PHARMACEUTIQUE EN CONTENANT.

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 25 Octobre 1994
PAR DELEGATION SPECIALE :

A. GROOTENBOIS
Secrétaire d'Administration

Utilisation de gangliosides et composition pharmaceuti-
que en contenant

Arrière-plan de l'invention

- 5 On considère que le mélange de gangliosides consti-
tué de glycosphingolipides contenant de l'acide siali-
que, naturels et hautement purifiés, que l'on trouve en
abondance dans les membranes plasmiques, jouent des
rôles importants dans les fonctions des membranes, en
10 particulier dans les cellules nerveuses, comme celles du
système de conduction cardiaque, qui contient quantita-
tivement plus de gangliosides (trois fois plus) que le
myocarde (1) et qualitativement différents de ceux du
myocarde (1) ordinaire.
- 15 Une préparation hautement purifiée de gangliosides
mixtes, extraits de cerveaux de bovins, est mise sur le
marché par des sociétés pharmaceutiques, comme Fidia
SpA, pat. Arg. 234.528, Italie ou Beta Laboratories
d'Argentine (EP-A-44717903075.2 - isolation de ganglio-
20 sides, déposée le 7 novembre 1990 et EP-A-91310220.8 -
Méthode d'obtention de GM1 purifiée, déposée le 5 novem-
bre 1991). Le procédé de préparation a été validé afin
d'exclure toute contamination possible par des virus
lents (prions) (2) et donne des préparations reproducti-
25 bles avec des proportions différentes dans la compo-
sition des quatre gangliosides naturels les plus utilisés:
GM1, GD1a, GD1b et GT1b. Le premier, GM1, est également

disponible seul en concentrations allant jusqu'à 100 mg par ampoule. Le mélange des quatre gangliosides précités doit être administré par la voie intramusculaire, tandis que la préparation de GM1 peut être administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse.

La pharmacologie d'un mélange de quatre gangliosides, sur le système nerveux périphérique et autonome, a été étudiée dans plusieurs espèces animales. Il est important de faire ressortir que son administration est dépourvue d'effets toxiques (3).

L'efficacité des gangliosides a été établie par des chercheurs tant dans le domaine des neuropathies expérimentales que cliniques (4-5).

Les gangliosides exercent, in vitro, une activité neuroprotectrice importante en prévenant la stimulation excessive induite par la présence de concentrations élevées en aminoacides excitants (6).

Les gangliosides et les nerfs : modèles d'animaux expérimentaux

La première étude de gangliosides au cours d'une dysfonction nerveuse expérimentale a été réalisée sur le chat après interruption chirurgicale de fibres pré- et post-ganglionnaires du nerf conduisant à la membrane nictitante ou clignotante afin de permettre l'étude tant du système cholinergique qu'adrénergique. La stimulation électrique après chirurgie n'induisit pas la contraction normale, mais, dans les semaines qui suivirent, il y eut restauration de contraction incomplète, mais progressive. Ceci est supposé être dû à la formation de nouvelles connexions neuroniques à l'organe terminal. L'action des gangliosides fut évidente après avoir provoqué des lésions des deux types de fibres, suggérant une action générale sur la régénération nerveuse (7).

Ceci étant en mémoire, de nombreux chercheurs ont

essayé des gangliosides au cours d'études in vivo et in vitro, afin de démontrer si ces substances (gangliosides mixtes ou GM1 seul) étaient capables de normaliser des troubles du système nerveux.

5 Dans des souris db/db, on a constaté que les niveaux de catécholamine étaient réduits dans plusieurs organes, plus particulièrement le coeur (8-9). L'administration de gangliosides ramena ces taux à la normale (9). La régénération de la fonction nerveuse exige un
10 système de transport axonique efficient. Les gangliosides ont révélé qu'ils réparaient les défaillances d'activité ATPase dans le nerf sciatique diabétique induit à l'alloxane (10) et qu'ils corrigeaient les activités métaboliques altérées dans les nerfs sciati-
15 ques de rats diabétiques induits à la streptozocine (11).

Gangliosides chez l'homme

Les gangliosides font preuve d'effets bénéfiques
20 après des préjudices traumatiques, toxiques et métaboliques et on a publié un passage en revue de leur action dans la neuropathie périphérique (12).

Une étude a également montré l'effet bénéfique des gangliosides sur la commande nerveuse autonome de la
25 vessie chez des patients diabétiques (13).

Il existe des preuves cliniques de récupération améliorée avec un traitement par le ganglioside GM1 des préjudices subis par le système nerveux central (14). En outre, l'application de mélanges de gangliosides pour le
30 traitement de certaines affections oculaires, comme la neurite rétrobulbaire et Nerves Paulsy, a déjà été proposée (12).

La cardioneuropathie de Chagas, reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé comme constituant l'une
35 des causes les plus importantes de défaillance cardiaque congestive et de mort subite dans le monde, se manifeste

par des troubles du système nerveux autonome, digestif et cardiovasculaire (15). Des altérations pathologiques dans les plexus nerveux est la caractéristique principale de la maladie. Des patients à tous les degrés de
5 stade chronique de la maladie ont des mécanismes homéostatiques fautifs en réponse à un changement de posture, manifestant une défaillance à une élévation réflexe de la résistance vasculaire systémique, probablement comme
10 conséquence d'un endommagement de l'inervation postganglionnaire sympathique de vaisseaux de résistance (1). La concentration plasmatique en norépinéphrine est également altérée dans la maladie de Chagas chronique et a été considérée comme constituant une marque de dysautonomie progressive par Daniel Iosa (16). C'est la raison
15 pour laquelle, sur base du fait que la cardioneuropathie de Chagas est fondamentalement une maladie du système nerveux, Daniel Iosa cité ci-dessus a proposé et démontré que le traitement par des gangliosides était capable d'améliorer la fonction du système nerveux autonome,
20 d'abord au cours d'un essai ouvert et plus tard au cours d'un essai contrôlé par placebo, stochastique, en double aveugle, réalisé selon les réglementations de la Food and Drug Administration des E.U.A. (17-1).

Il est important de faire remarquer que jusqu'au
25 moment où D. Iosa publia ses découvertes relatives à la maladie de Chagas, on ne disposait d'aucun traitement pour la cardioneuropathie de Chagas et ce fut la première relation d'un médicament sûr et efficace pour le traitement de la maladie (1).

30 La neurite optique est un processus inflammatoire affectant le nerf optique qui peut être secondaire à une maladie virale, démyélinisante, ou autoimmune. Le tableau clinique typique se situe entre 15 et 45 ans et comprend une perte aiguë de vision associée à une
35 leur rétrobulbaire, une sensibilité douloureuse à la

pression ou à la palpation et une douleur lors des mouvements oculaires. Ces symptômes peuvent être moins graves lorsqu'ils sont vus avec une neurite rétrobulbaire aiguë. L'examen révèle un défaut pupillaire affé-

5 rant relatif, habituellement sous forme d'un scotome central ou sécocentral, la tête du nerf optique est typiquement gonflée d'oedème de la couche des fibres nerveuses environnante. Au contraire, la neurite rétro-

10 bulbaire possède un disque paraissant normal au cours de l'épisode aigu. La récupération visuelle s'amorce habituellement après 7 jours et une totale récupération demande des semaines voire des mois. Cependant, des études ont montré que 50 à 80% des patients font l'expé-

15 rience d'un certain degré d'atrophie optique et tous les patients développent un défaut de la couche de fibres nerveuses décelable après un épisode de neurite optique aiguë. Les patients avec neurite optique secondaire à une maladie autoimmune, bien que présentant cliniquement un tableau clinique similaire à ceux décrits plus haut,

20 tendent à être plus susceptibles de souffrir d'une perte visuelle irréversible. L'établissement du diagnostic initial doit comprendre un comptage sanguin complet, une vitesse de sédimentation des érythrocytes, un test d'anticorps antinucléaires, un test sérologique complémen-

25 taire pour la syphilis (VDRL), une radiographie de la poitrine et des champs visuels formels pour déceler des entités spécifiquement traitables. Les patients dont l'état ne s'améliore pas après 10 à 14 jours doivent subir un scanner CT à haute résolution du cerveau et des

30 orbites ou une imagerie par résonance magnétique, une consultation neurologique avec ponction lombaire et une consultation médicale. Thérapie réelle : systémique. L'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement de la neurite optique demeure controversé. Des études con-

35 trôlées n'ont pas permis de démontrer une quelconque

différence de l'état à long terme de patients souffrant de neurite optique et traités par des doses pharmacologiques de corticostéroïdes systémiques. Etant donné que toute entité qui comprime le nerf optique (c'est-à-dire aneurysmes, tumeurs, masses inflammatoires) peut simuler le tableau clinique constaté avec une neurite optique, il est d'importance capitale de supprimer ces conditions, spécialement parce qu'elles peuvent également initialement répondre à des corticostéroïdes systémiques à forte dose. En outre, la thérapie par des stéroïdes n'est pas inoffensive. Des réactions préjudiciables aux corticostéroïdes systémiques ont été relatées chez 16,9% de patients hospitalisés et consécutivement surveillés. Un traitement quotidien par des corticostéroïdes systémiques peut être compliqué par de multiples effets secondaires potentiellement graves, y compris la formation d'une cataracte, une surinfection, un déséquilibre électrolytique, une leucocytose, un saignement gastro-intestinal, une psychose aiguë, une nécrose aseptique des os, une hypertension et une hyperglycémie.

Ces effets secondaires peuvent produire une morbidité considérable et même une forte mortalité. (pris dans : Optic Neuritis : Thomas C. Spoor, Geoffrey Kwitko and John Ramocki, dans Current Ocular Therapy (3), Fraunfelder F., Hampton Roy F. and Martha Meyer Editors, W.B. Saunders Company, 1990, Hardcourt Bruce Jovanovich, Inc., Philadelphie, Londres, Toronto, Montréal, Sydney, Tokyo.

Herpès génital, notre maladie vénérienne la plus importante : pris dans American Journal of Obstetrics and gynecology 1979, 135 n5, 553-554, par Herman L. Gardner, M.D.

- 1) la fréquence de l'herpès génital parmi les patients privés excède la fréquence combinée de toutes les autres maladies vénériennes principales.
- 2) L'herpès génital une fois acquis, subsiste dans la
5 victime jusqu'à sa mort et est toujours sujet à réactivation sous la forme d'une infection récurrente contagieuse.
- 3) Aucun traitement satisfaisant n'est disponible, ni pour la phase primaire, ni pour les phases récurrentes,
10 que ce soit à titre curatif ou que ce soit à titre de soulagement symptomatique.
- 4) On ne dispose d'aucune méthode de contrôle épidémiologique efficace; on ne dispose jusqu'à présent d'aucun vaccin immunologique trouvé et la transmission est possible
15 en dehors de la présence de symptômes subjectifs ou de lésions visibles de l'extérieur.
- 5) Des problèmes sexuels graves apparaissent fréquemment avec l'herpès génital, en particulier lorsque les deux partenaires font l'expérience de fréquentes récurrences.
- 20 6) Les effets périnataux sur les enfants peuvent être catastrophiques. L'ampleur du dommage provoqué par cette maladie sur la population humaine totale n'a pas été déterminée mais est probablement supérieure à celle suspectée.
- 25 7) L'herpès génital est inséparablement lié d'une certaine manière au développement d'un cancer du col de l'utérus.
- 8) La gonorrhée, la syphilis et la plupart des autres maladies sexuellement transmissibles classiques sont à
30 présent aisément curables, un fait qui diminue leur importance relative lorsqu'on les compare à l'herpès génital.

Traitement réel : déduit d'un essai de crème à base de
35 3,0% d'edoxudine topique pour le traitement de l'herpès

génital récurrent, essai réalisé en un centre hospitalier multiple canadien, cliniquement amorcé, contrôlé par placebo, en double aveugle, stochastique, mis au point par Stephen Sacks, Lorne Tyrell et David Lawee et al. The Journal of Infectious Diseases Vol. 164, p. 665-678-1991.

A présent, l'acyclovir par voie orale est le seul traitement autorisé pour une infection à herpès génital récurrent. Dans l'étude cliniquement amorcée, l'acyclovir par voie orale a réduit l'effusion virale, bien que les durées des lésions présentes ne furent pas diminuées par un traitement actif. Les effets de l'acyclovir sur les lésions et l'effusion virale fussent plus apparents lorsque le traitement fut amorcé chez le patient sur des signes avant-coureurs. Cependant, la réduction des symptômes lésionnels ne fut pas notable. L'utilisation intermittente, épisodique, d'acyclovir par voie orale est à la fois moins efficace et moins préférée par des patients qu'une suppression chronique. L'administration topique d'acyclovir ne constitue pas un traitement efficace de l'herpès génital récurrent.

L'invention

Avec toutes les données susmentionnées et l'expérience sur le traitement par des gangliosides de Daniel Iosa, on conçut des expériences basées sur l'application de monogangliosides et on les réalisa sur des patients affectés de maladies oculaires comme une neurite optique, une atrophie du nerf optique, une démyélinisation optique, etc. et on procéda à des expériences avec des gangliosides mixtes pour une infection à virus de l'herpès génital, la presbytie et des troubles d'activité visuelle réduite apparentés.

Il est important de noter que tous les traitements furent effectués avec le consentement des patients, en

accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki.

Brève description de l'invention

L'invention a donc pour objet l'utilisation de
5 gangliosides en vue de la confection d'une composition
pharmaceutique destinée au traitement de patients souffrant de neurite optique, d'atrophie d'un ou des nerfs optiques, de démyélinisation optique, de presbytie et de troubles de l'acuité visuelle réduite apparentés, ainsi
10 que d'une infection à virus de l'herpès génital.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation du ganglioside GM1 précité en vue de la confection d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de patients souffrant de neurite optique, d'atrophie d'un ou
15 des nerfs optiques ou de démyélinisation optique.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'un mélange de gangliosides en vue de la confection d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de patients souffrant d'une infection à virus de l'herpès
20 génital.

La présente invention a finalement pour objet une composition pharmaceutique qui convient au traitement de la neurite optique, de l'atrophie du nerf optique, de la démyélinisation optique et d'une infection à virus de
25 l'herpès génital et de toute autre infection virale (comme le SIDA), caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre d'ingrédient actif, un ganglioside, ou des sels ou esters physiologiquement acceptables de ce ganglioside, avec un véhicule ou excipient pharmaceutique.

30

Description détaillée de l'invention

Aux fins de la présente invention, l'administration pharmaceutique de gangliosides et de leurs sels physiologiquement acceptables s'effectue par la voie parentérale
35 (par exemple, par voie sous-cutanée, intraveineuse

ou intramusculaire), par la voie rectale, vaginale et également transdermique, cependant que les gangliosides ou leurs sels sont incorporés à des préparations classiques, que ce soit sous forme solide ou liquide, éventuellement en combinaison avec d'autres ingrédients actifs, présentés sous une forme convenable, par exemple des suppositoires, des solutions, des suspensions ou des émulsions. A titre d'exemples de milieux de suspension ou de solvants non aqueux, on peut citer le propylène-glycol, le polyéthylèneglycol, des huiles végétales, comme l'huile d'olive et des esters organiques injectables, comme l'oléate d'éthyle, des dérivés de paraffine, etc.

Ces compositions peuvent également comprendre un adjuvant, comme un agent mouillant, dispersif et émulsif, des agents solubilisants et/ou stabilisants pour la régulation de la pression osmotique et/ou des régulateurs du pH. Ceux-ci peuvent être stérilisés, par exemple, par filtration à travers un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants à la composition, ou par irradiation. On peut aussi fabriquer les compositions sous forme de préparations solides stériles, que l'on peut dissoudre dans de l'eau stérile, ou dans tout autre milieu injectable stérile, immédiatement avant l'emploi.

Dans le cas de suppositoires, on peut présenter les gangliosides dans des suspensions ou des émulsions grasses, en recourant à l'utilisation de graisses, de cires, d'huiles naturelles ou hydrogénées, etc.

On peut avantageusement présenter les compositions selon l'invention sous la forme de doses unitaires, chaque dose unitaire servant à fournir une dose fixée de ganglioside. La dose quotidienne varie commodément de 40 à 100 mg administrés sous forme de plusieurs doses unitaires. Une dose unitaire contiendra commodément le

ou les gangliosides en une proportion de 40 à 100 mg et plus. En fonction de la nature et du poids corporel du patient à traiter et/ou de la gravité de la maladie, comme aussi de la période pendant laquelle l'administra-
5 tion a lieu, il peut cependant être nécessaire de dévier des doses susmentionnées.

La dose optimale et le type d'administration du ou des gangliosides qui sont nécessaires dans chaque cas peuvent être aisément déterminés par les spécialistes de
10 la technique.

Des compositions spécifiques de la présente invention se préparent, d'une manière en soi connue dans l'art pharmaceutique (voir Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvanie,
15 pour une description de la préparation de compositions de ce genre).

En vue du traitement de l'herpès génital ou de toute autre infection virale, conformément à la présente invention, l'efficacité de l'ingrédient actif ne dépend
20 pas d'un ganglioside spécifique. L'utilisation pratique de l'invention a révélé que des infections provoquées par le virus de l'herpès génital, comme aussi certains troubles de l'activité visuelle (presbytie, par exemple), pouvaient être traités par des mélanges de gangliosides.
25

Dans le cas particulier d'autres maladies optiques, comme une neurite optique, une atrophie du nerf optique et une démyélinisation du nerf optique, ladite pratique s'est révélée n'être seulement avantageuse que si l'on
30 utilise du GM1, ou un dérivé du type ester interne de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce monoganglioside ou un dérivé du type ester interne de celui-ci. Il est important de faire remarquer que, comme on l'a déjà indiqué, des gangliosides mixtes intéressants pour le traitement de la neurite optique se révè-
35

lèrent ne pas être intéressants dans le cas relaté ici.

GM1, administré par la voie intramusculaire ou intraveineuse, est sûr et efficace pour le traitement de la neurite optique, de l'atrophie optique et de la
5 démyélinisation optique.

Il est important de faire remarquer que l'avantage de ce traitement ne présente pas l'effet toxique bien connu de la thérapie par corticostéroïdes disponible et que ma découverte a conduit à la première relation dans
10 le monde d'une personne aveugle souffrant de neurite optique avec démyélinisation et atrophie optique, qui a retrouvé la vision.

L'application de mélanges de gangliosides, ou de gangliosides individuels, à titre d'ingrédients actifs
15 pour le traitement des maladies susmentionnées, est décrite dans les exemples qui suivent et qui ne sont donnés qu'à des fins purement illustratives.

Exemple 1

20 Traitement d'un patient affecté de neurite optique

Histoire clinique G.M.R. : 7276 du Dr. Daniel Iosa
Centre de Médecine Privé, autorisé par le Ministère de la Santé Publique de Cordoba en Argentine.

25 27 mai 1992 :

Une femme, âge : 42 ans, poids : 70 kg, taille : 1,76 m, Argentine; spécialiste de médecine pédiatrique, vint me consulter pour cécité bilatérale (à l'exception de la lumière et de l'index) qui l'amena à cesser son
30 travail professionnel et à l'empêcher de marcher seule en ville, ou même d'exécuter des choses simples, comme la préparation d'un repas pour sa famille. Elle me raconta qu'elle avait assisté à une conférence que j'avais donné concernant la réinervation d'un patient cha-
35 gasique et elle souhaitait savoir si je pouvais faire

quelque chose pour elle. Elle était accompagnée de son époux, également docteur en médecine, qui me dit que l'on avait diagnostiqué chez son épouse une neurite optique avec démyélinisation bilatérale des nerfs optiques et atrophie des nerfs optiques.

La patiente était en parfait état de santé jusqu'en avril 1990, moment à partir duquel elle commença à subir une perte aiguë d'acuité visuelle et consulta six spécialistes en ophtalmologie différents, qui procédèrent à différentes études et diagnostiquèrent : neurite optique, démyélinisation bilatérale des nerfs optiques, atrophie bilatérale des nerfs optiques. Elle fut traitée par des doses élevées de corticostéroïdes sans aucune amélioration, voyant son acuité visuelle s'aggraver chaque jour et souffrant des effets secondaires susmentionnés de cette thérapie : formation de cataracte sur l'oeil droit qui dut être opéré et hypertension.

Elle fut également traitée par des gangliosides mixtes, son état s'aggravant chaque jour au cours du traitement (voir revendication relative à l'utilisation de gangliosides mixtes dans la neurite rétrobulbaire).

A la première visite qu'elle me fit, elle se plaignit de sensibilité à une douleur oculaire bilatérale intense, de sensation de brûlure et de cécité, à l'exception de la lumière et de l'index.

Examen physique: Pression sanguine artérielle 150/80

Fond de l'oeil : diagnostic typique d'atrophie bilatérale des nerfs optiques.

Acuité visuelle : uniquement pour la lumière et l'index

Tous autres examens : normaux à l'exception de l'opération précédemment mentionnée relative à la formation

d'une cataracte sur l'oeil droit.

J'administrerai du propranolol à raison de 40 mg par jour à la patiente pour traiter son hypertension modérée, cependant que je l'envoyai vers d'autres spécialistes pour confirmer mon diagnostic. Deux autres spécialistes en ophtalmologie confirmèrent le caractère incurable de la maladie et le diagnostic de démyélinisation et d'atrophie optique bilatérale. L'anamnèse clinique de la patiente fut la suivante :

9 avril 1990 : acuité visuelle diminuée de manière aiguë et céphalalgies intenses
examen de l'acuité visuelle : oeil droit : 1/10

oeil

gauche : 9/10

23 janvier 1991: pseudofagvie de l'oeil droit, le patient souffre de céphalalgies et de douleurs oculaires.

(Prof. spécialiste N : 13116)

6 février 1991 : oeil droit : 1/10
oeil gauche : 4/10

28 février 1991: oeil droit : 2/10
oeil gauche : 4/10

(Prof. spécialiste N : 5106)

4 juin 1991 : la patiente est vue par un membre de la société française d'ophtalmologie et un membre de la Society of Eye Surgeons and American Academy of Ophthalmology : (Prof. spécialiste N : 11900).

Le spécialiste demanda :

a) un électrorétinogramme : dicotomie et désynchronisation (5 juillet 1991)

b) électrooculogramme : normal (22 juillet 1991)

d) potentiel visuel évoqué : 5 juillet 1991

oeil droit : 16 P100: 112,35 msec (5,92 rV)

oeil gauche : 16 P100: 115,29 msec (6,04 rV)

Conclusion : conduction myélinique retardée dans
les deux trajets optiques avec prédominance
gauche

e) fond de l'oeil : atrophie bilatérale des nerfs
optiques : 5 juillet 1991.

21 mai 1992 : la patiente fut vue par un autre spécialiste
qui trouva :

acuité visuelle : oeil droit : 20/400 (Snellen)

oeil gauche : 2/200

Diagnostic : atrophie bilatérale des nerfs
optiques

Traitement : aucun, en raison de la défaillance
du traitement par des corticostéroïdes
antérieur.

1er septembre 1992 : la patiente fut examinée par un
autre spécialiste, qui trouva :

Acuité visuelle oeil droit : index à 30 cm

Acuité visuelle oeil gauche : index à 30 cm

Vision chromatique : dyschromatopsie : tests
d'Ishihara pour la cécité chromatique : de 24
plaques

Test stéréo : Stéréo Optical C°. Inc. Chicago,
la patiente ne peut voir aucun des
animaux (lapin, chat, écureuil, singe,
coq)

4 septembre 1992 : la patiente signa le consentement
avec information et débuta le traitement avec
GM1, 100 mg par jour par injection intramusculaire.

18 septembre 1992 : la patiente exprima qu'elle voyait
mieux et que la douleur dans les deux yeux
avait complètement disparu. L'examen physique

21 septembre 1992 : évaluation ophtalmologique : la
patiente pouvait marcher seule et elle voyait
à nouveau

Test d'Ishihara : elle pouvait voir la nième
de la sixième plaque et 8.16 et 17.

On préconisa une rétinographie.

Acuité visuelle : oeil droit : 20/200
oeil gauche : 20/200

Stéréopsie : 1,2,3, normale
animaux : normale

9 octobre 1992 : la patiente voit mieux chaque jour
(ceci tant en ce qui concerne la vision
rapprochée qu'éloignée)

Acuité visuelle : bilatérale 20/100

9/29/2009, EAST Version: 2.4.1.1

quotidiennes épouvantables.

Exemple 2

5 Traitement de l'herpès génital ou de toute autre
infection virale (à l'exclusion de Herpès zoster ou
zona dont on a déjà parlé), comme aussi de la presbytie
ou de troubles de l'acuité visuelle relatés.

Découverte du traitement et rapport du cas

10 Patient : M.C.G. anamnèse clinique du Centre de Médecine
privé 7248.

Patient : âge : 52 ans, poids : 82 kg et taille : 1,86
m.

15 Profession : spécialiste en économie et position élevée
dans le gouvernement. Phd.

9 mars 1992 : le patient vint à mon cabinet se plaindre
de :

20 1) Herpès génital avec évolution de 30 années
avec récurrences mensuelles (il était
traité par des gamma-globulines, de
l'iduléa, de l'acyclovir (par boie buccale
et crème sans aucun effet bénéfique, il
souffrait de douleurs intenses à chaque
25 récidive.

2) Presbytie : verres bifocaux : oeil droit :
+ 050 D

oeil gauche :

+ 125 D

30

Le patient commença le traitement avec des ganglio-
sides mixtes, recevant 60 ampoules de 40 mg par jour
pendant 60 jours.

35 16 décembre 1992 : le patient indiqua qu'il ne souffrait

plus de récurrences de l'herpès génital et un
nouvel examen ophtalmologique révéla le même
jour que la presbytie ne s'était non seule-
ment pas étendue, comme cela se produit habi-
tuellement, mais bien plutôt qu'elle avait
fortement diminué, les nouvelles valeurs
d'évaluation étant les suivantes :

oeil droit : 000
oeil gauche : + 050D.

De la découverte précitée, je peux conclure qu'une
préparation pharmaceutique contenant une proportion
efficace d'un mélange de gangliosides (GM1, GD1a, GD1b
et GT1b), administré par injections intramusculaires
sont intéressants pour le traitement d'une infection à
virus de l'herpès génital (à l'exclusion de l'herpès
Zoster), comme aussi pour le traitement de presbytie et
d'autres troubles visuels relatés.

REFERENCES

- 1) Iosa D, Massary C, Dorsey F: Chagas' cardioneuropathy: Effect of Ganglioside treatment in chronic dysautonomic patients, a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study, American Heart Journal, 1991, 122:775
- 2) Di Martino A, Safar J, Ceroni M, Gibbs CJ: Purification of non-infectious ganglioside preparations from scrapie-infected brain tissue. Arch of Virology 122:111,1992.
- 10 3) Heywood R, Chesterman H, Nunter B et al: The toxicology of ganglioside extract (Cronassial R), Toxicol Lett 15:275, 1983.
- 4) Samson JC: Gangliosides as therapeutic agents in peripheral neuropathies. Drugs Today 22:73,1986.
- 15 5) Tettamanti G, Ledeen RW, Sandhoff K, Nagi Y, Toffano G. (eds) Gangliosides and Neuronal Plasticity., Fidia Res Series, Vol. 6, Liviana Press, Padova, 1986.
- 6) Favaron M, Maney H, Siman R, Bertolino M, Szekely AM, De Erausquin G, Guidotti A, Costa E: Down -regulation of protein kinase C protects cerebellar granule neurons in primary culture from glutamat-induced neuronal death. Proc Natl Acad Sci USA 87: 1983-1987.
- 20 7) Ceccarelli B, Aporti F, Finesso M: Effect of brain gangliosides on functional recovery in experimental

- regeneration and reinnervation. ADv Exp Med Biol 71:275, 1976.
- 8) Tessari F: Neurosci Res Commun (1988)
- 9) Tessari F: J. Diab Comolic (1988)
- 5 10) Bianchi: Diabetes, 1988.
- 11) Bianchi: Diabetes, 1990.
- 12) Samson JC" Gangliosides as therapeutic agents in peripheral neuropathies. Drugs Today 22:73, 1986.
- 13) Faerman I, Romano VS, Razumy J: Tratamiento de la
10 vejiga neurogénica diabética con gangliósidos. Rev. Neurol Arg 12: 51, 1986.
- 14) Samson Jaap C. GM1 Ganglioside treatment of Central Nervous System Injury: Clinical Evidence for improved recovery. Drug Development Research 19:209-1990.
- 15 15) UNDP/WORLD BANK WHO. Special programme for research and trainings in tropical diseases. VI. Programme reports 1982,1,7,31,32.
- 16) Iosa D, DeQuattro V, De Pink Lee, D, Elkayam U, Palmero H. Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy:
20 a marker of progressive dysautonomia. American Heart Journal. 117:882,1989.

17) Puigbo J J, Giordano H. Prosdocimi M. Iosa Daniel:
Effect of Gangliosides treatment in Chagas Cardioneuropathy
in an internation trial in Venezuela and Argentina.
International College of Angiology; Budapest, July 1992.

R e v e n d i c a t i o n s

1. Composition pharmaceutique convenant au traitement
de patients souffrant d'une infection à virus de l'her-
pès génital, de neurite optique, d'atrophie d'un ou des
nerfs optiques, de démyélinisation optique et de trou-
bles de l'acuité visuelle réduite apparentés, comprenant
des gangliosides ou des sels ou esters physiologiquement
acceptables de ceux-ci, à titre d'ingrédients actifs en
association avec un véhicule ou excipient pharmaceuti-
que.
2. Composition pharmaceutique suivant la revendication
1, convenant au traitement de patients affectés de neu-
rite optique, d'atrophie d'un ou des nerfs optiques, de
démyélinisation optique et de troubles de l'acuité vi-
suelle réduite apparentés comprenant, à titre d'ingré-
dients actifs, des monosialogangliosides (GM1) ou des
sels ou esters physiologiquement acceptables de ceux-ci.
3. Composition pharmaceutique suivant la revendication
1 comprenant à titre d'ingrédients actifs, un mélange de
gangliosides naturels, y compris GM1, GD1a, GD1b et GT1b
ou des sels ou esters physiologiquement acceptables de
ceux-ci dans un véhicule ou excipient pharmaceutiquement
acceptable convenant à l'administration par la voie
intramusculaire ou intraveineuse.
4. Utilisation de gangliosides ou de sels ou d'esters
physiologiquement acceptables de ceux-ci pour la confec-
tion d'une composition pharmaceutique destinée au trai-
tement de patients souffrant de neurite optique, d'atro-
phie d'un ou des nerfs optiques, de démyélinisation
optique et de troubles de l'acuité visuelle réduite
apparentés.
5. Utilisation d'un monosialoganglioside (GM1) ou de
ses sels (GM1) ou de ses sels ou esters physiologique-
ment acceptables, pour la confection d'une composition

pharmaceutique destinée au traitement de patients souffrant de neurite optique, d'atrophie d'un ou des nerfs optiques et de démyélinisation optique.

- 5 6. Utilisation d'un mélange de gangliosides naturels y compris GM1, GD1a, GD1b et GT1b ou de leurs sels ou esters physiologiquement acceptables destiné au traitement de patients souffrant d'infections à virus de l'herpès génital ou d'autres infections à virus, à l'exception de Herpès zoster.